

骨代谢生化指标随年龄的变化及其临床意义

薛延 贾维维 张海文 陈文利 赵丹慧 褚为靖 何玉香

摘要 本文收集了北京地区 1928 名不同年龄(0~87 岁)健康人及 5345 例 20 余种疾病患者空腹尿及血,并对其骨代谢生化指标进行测定。结果表明:血清 25 羟基维生素 D(25OHD),碱性磷酸酶(ALP),骨钙素(BGP),甲状旁腺激素(PTH),尿 I 型胶原交联 N 末端肽与肌酐比值(NTX/Cr)及羟脯氨酸与肌酐比值(HOP/Cr)与年龄显著相关。血清 25OHD,BGP,尿 NTX/Cr 及 HOP/Cr 可用于预测骨量。1,25(OH)₂D₃,25OHD,NTX/Cr 和 HOP/Cr 可用于区分绝经前与绝经后骨质疏松妇女。与年龄有关的骨丢失可能与 1,25(OH)₂D₃ 的降低、PTH 的升高及肾功能减退有关;绝经后骨丢失与雌激素缺乏有关。

关键词 骨质疏松 骨代谢生化指标 骨转换

Age related changes in biochemical markers of bone metabolism and their clinical significances.

Xue Yan, Jia Weiwei, Zhang Haiwen et al.

(Department of Biochemistry, Beijing Ji Shui Tan Hospital, 100035.)

Abstract Fasting urine and blood samples were collected from 1928 healthy subjects aged 0~87 years and 5345 patients in Beijing and the biochemical markers were measured. The results indicated that serum 25 hydroxy vitamin D(25OHD), alkaline phosphatase(ALP), osteocalcin(BGP), parathyroid hormone(PTH) urine type I collagen crosslinked N-telopeptides creatinine ratio(NTX/Cr) and hydroxyproline creatinine ratio (HOP/Cr) were significant correlates with age. Serum 25OHD, BGP, urine NTX/Cr and HOP/Cr could be used to predict bone mass. 1,25(OH)₂D₃, 25OHD, NTX/Cr, HOP/Cr are able to discriminate between premenopausal and late osteoporotic patients. Age related bone loss may be due to a fall in 1,25(OH)₂D₃ and a rise in PTH and renal dysfunction. Postmenopausal bone loss could be due to estrogen deficiency.

Key words Osteoporosis Biochemical markers of bone metabolism Bone turnover

人的一生从儿童时期到老年骨的再建和转换都不会停止,所以骨在整个生命过程中都具有新陈代谢的活性。正在生长的骨(18 岁以前)主要是骨塑建(bone modeling)过程,引起骨构筑、大小和骨量的改变,此时骨形成与骨吸收并非偶联。骨成熟后即成年后骨髓仍不断更新与改造,称为骨再建(bone remodeling),包括骨

吸收、骨形成与静止阶段,骨形成与骨吸收有明显的偶联现象,这种骨转换过程不改变骨构筑、大小与骨量。因此骨代谢的过程往往能反映破骨细胞(OC)和成骨细胞(OB)的活动,骨基质与骨矿的变化以及各种疾病状态,而且更即时,更灵敏。

自 1985 年以来我们收集了北京地区 1928 名不同性别、不同年龄健康受试者和二十余种疾病 5345 例患者的血与尿,先后测定了 13 项骨代谢生化指标,旨在建立骨代谢生化指标北京地区的参考值,了解中国人骨代谢的特点与

本课题为国家自然科学基金及北京市科委基金资助项目

作者单位:100035,北京积水潭医院创伤骨科研究所生化研究室(薛延 贾维维 张海文 陈文利 赵丹慧),骨库(褚为靖),放免研究室(何玉香)

变化规律,并与骨密度测量相结合,为骨质疏松和代谢性骨病的诊断和治疗提供可靠的依据。

1 对象和方法

1.1 对象:健康受试者及患者来自 1985~1995 年五项研究课题。(1)选择 1986~1990 年 635 名 0~87 岁北京地区健康人(除 1 和 8 组外,每 10 岁 1 个年龄组,分为 8 组,男女各半)、孕妇与新生儿 256 例,20 余病种 4622 例患者,测定了血清 Ca、P、ALP 和 25OHD 水平,研究了其随年龄、性别、季节改变的变化规律并广泛应用于临床,指导佝偻病与骨质疏松的诊治^[1,2]。(2)于 1985~1986 年测定了 78 名健康人和 128 例骨质疏松与肾病患者血清 1,25(OH)₂D₃ 的水平^[2]。(3)1992~1995 年 492 名 0~86 岁北京地区健康人(男 257 人,女 235 人)及 99 名孕妇,14 个病种 389 例患者(718 人次)空腹尿 NTX、HOP 及 Ca 与肌酐(Cr)比值,对其相互关系,与骨密度的相关性进行了研究,并应用于骨质疏松的分型和药物疗效的动态观察^[3~5]。(4)1993 年测定了 60 名健康成人和 60 名原发性骨质疏松患者血清 TRAP 的水平。(5)1993~1994 年测定了 308 名 0~81 岁北京地区健康人(男 155 人,女 153 人)及 10 个病种 196 例患者(264 人次)血清 BGP 水平,对部分原发性骨质疏松(POP)患者及年龄匹配对照组还测定了血清 PTH、CT、E₂ 和 T 的水平^[6,7]。

所有健康受试者均经健康体检,肝肾功能正常,无明显的内分泌疾病和钙磷代谢紊乱。患者均经各临床科室检查确诊。原发性骨质疏松患者均经美国 Norland 公司 XR-26 型双能 X 线骨密度仪(DXA)测定腰椎(L₂₋₄)骨密度(BMD)低于峰值 BMD2 个标准差,男性<0.856g/cm²,女性<0.771g/cm²,年龄 55~83 岁(平均年龄 67±7 岁)。

2 方法

2.1 血清 25 羟维生素 D(25OHD)采用竞争性蛋白结合技术^[1]。该法批内批间 cv 分别为 9.1%和 10.8%,单位以 ng/ml 表示。血清 1,25 双羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]采用硅藻土或硅胶柱粗提,高效液相色谱纯化,放射受体法测

定^[2]。批内与批间 cv 分别为 14.6%和 16.3%,单位以 pg/ml 表示。

2.2 血清完整骨钙素(BGP)采用丹麦 OSTE-O-METER A/S 公司提供的 ELISA 试剂盒,批内与批间 cv 分别为 4.6%和 10.6%,单位以 ng/ml 表示^[6]。

2.3 血清雌二醇(E₂),睾酮(T),中段甲状旁腺激素(PTH),降钙素(CT)采用天津德普公司试剂盒,批内批间 cv 在 8%以内。

2.4 血清钙 Ca、无机磷(P)、总碱性磷酸酶(ALP)和抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)采用国产试剂盒。批内与批间 cv 在 7%以内。

2.5 尿 I 型胶原交联 N 末端肽(NTX)采用美国 OSTEEX 公司提供的 ELISA 试剂盒,批内与批间 cv 分别为 2.2%和 11%^[3],单位以 Pmol BCE/μmolCr 表示。尿羟脯氨酸(HOP)采用改良氯胺 T 法^[5],批内批间 cv 分别为 4.5%和 8.3%,用 HOP/Cr 比值(mg/g)表示。尿钙与肌酐(Ca/Cr)比值用 mg/g 表示。

2.6 统计学处理,两组间比较用 *t* 检验,各指标间的关系用直线相关分析判定。测定结果除 1,25(OH)₂D₃ 用 $\bar{x} \pm s_x$ 表示外,其余均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果与讨论

3.1 骨代谢生化指标与年龄性别的相关性

从表 1 可见,年龄与血清 ALP($r = -0.390, P < 0.01$),25OHD($r = -0.398, P < 0.01$),BGP($r = -0.473, P < 0.001$)及尿的 NTX/Cr($r = -0.523, P < 0.001$)呈明显负相关,即随年龄增高而降低;而年龄与血清 PTH($r = 0.254, P < 0.05$)及尿 HOP/Cr($r = 0.481, P < 0.01$)呈明显正相关,即随年龄增高而增多;血清 Ca、P、C_T、E₂、T 及尿 Ca/Cr 与年龄无明显相关性。

其中一些骨代谢生化指标还有性别差异,如血清 ALP、BGP、25OHD 及尿 NTX/Cr 比值男性高于女性,而 25OHD 有明显的性别差异,夏秋季明显高于冬春季^[1]。

从图 1、图 2 所示八项骨代谢生化指标即血清 Ca、P、ALP、25OHD、BGP 与尿 HOP/Cr、

表 1 骨代谢生化指标与年龄相关性比较

项目	r	n	P 值	项目	r	n	P 值
血清 Ca	-0.053	592	>0.05	血清 CT	0.0439	43	>0.05
P	-0.106	592	>0.05	E_p	0.014	45	>0.05
ALP	-0.390	592	<0.01	T	-0.182	44	>0.05
25OHD	-0.398	592	<0.01	尿 NTX/Cr	-0.523	159	<0.001
BGP	-0.473	140	<0.001	HOP/Cr	0.481	84	<0.01
PTH	0.254	44	<0.05	Ca/Cr	-0.125	151	>0.05

NTX/Cr, Ca/Cr 比值随年龄变化的规律, 我们归纳出以下特点。

3.2 儿童及青少年时期是一生中骨代谢最旺盛的时期

由图 1、图 2 可见: 北京地区健康人血清 25OHD 在 3 岁和 25 岁出现两个峰值, 说明此时在一生中 VitD 的营养状态最佳, 而骨形成的生化指标血清 ALP 和 BGP 的峰值是在 10 岁左右, 达到一生中骨形成最旺盛时期; 而骨吸收的生化指标尿 NTX/Cr, HOP/Cr 及血清 Ca、P 均以刚出生的水平为最高峰, 随年龄的增

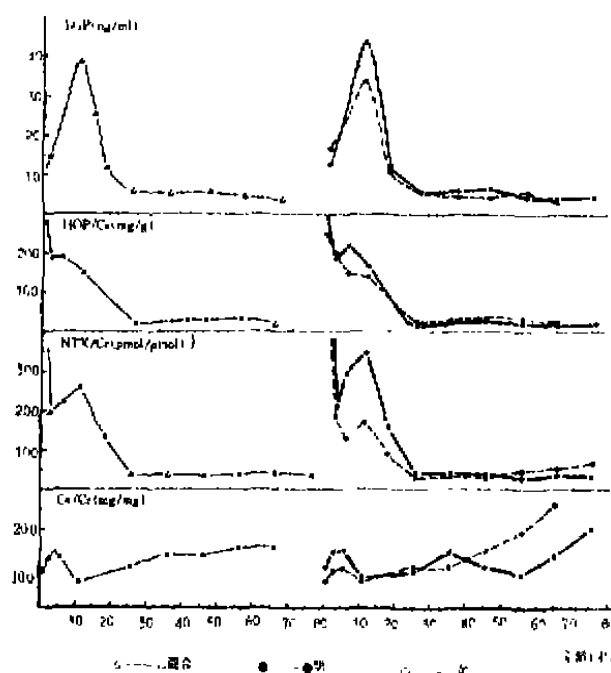


图 2 健康受试血清 BGP, 空腹尿 HOP/Cr, NTX/Cr 和 Ca/Cr 比值随年龄的变化

高而下降, 直至 20 岁左右各项生化指标趋于平稳。儿童与青春期是一生中骨形成与骨吸收即骨转换最快的时期, 由于骨骼生长发育的需要, 机体处于“正钙平衡”, 骨形成大于骨吸收, 因此此期补充充足的钙与 VitD 十分必要。如果钙与 VitD 摄入不足就会造成营养性佝偻病的发生 (尤其是冬春季), 我们发现佝偻病患者除了血清 25OHD 降低, 骨转换也明显高于正常儿童, 因而引起骨基质钙化障碍^[2,3,6]。

3.3 妊娠期是骨代谢剧烈变化的时期

妊娠期由于胎儿生长发育和胎盘形成的需要, 母体对钙和 VitD 的需要剧增。经我们对 115 名孕妇骨代谢的研究^[4]发现: (1) 因孕期母体缺钙引起继发性甲旁亢, 刺激胎盘合成 1,25(OH)₂D₃ 约为正常人的 5 倍; (2) 孕中期大约有 75% 孕妇处于 VitD 缺乏状态, 随孕周增加而下降直至产后 6 周; (3) 孕中晚期母体骨吸收处于亢进状态, 尿中 NTX/Cr 为同龄未孕妇女的 3~8 倍。此结果表明, 孕中晚期骨吸收明显大于骨形成, 钙与 VitD 的缺乏比较严重, 这正是妊娠晚期妊高征, 妊娠与哺乳期骨量减少与骨软化症发生的重要原因, 为预防绝经后骨质疏松和先天性佝偻病的发生, 必须在孕期与产

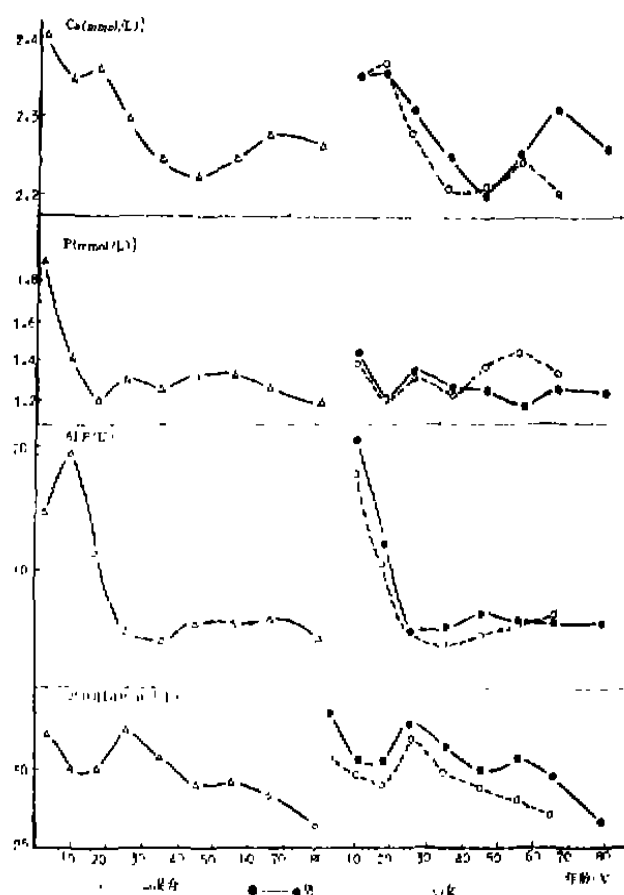


图 1 健康受试者血清 Ca, P, ALP, 25OHD 随年龄的变化

后补充足量钙与 VitD,以提高峰值骨密度。

3.4 骨代谢生化指标对骨质疏松诊治的价值

根据我院对 252 例健康人 DXA 测量结果表明,男女性峰值骨密度均在 35 岁左右,此后随年龄增长而下降,说明绝经后妇女和老年人骨代谢处于负钙平衡。从图 1,2 及表 2 可见:绝经后妇女的骨代谢不同于男性,也不同于绝经前。男性成年后随年龄增加各项生化指标无明显改变。与绝经前比较,绝经后妇女有显著性差异的骨代谢参数有:血 25OHD,ALP,TRAP 和尿 NTX/Cr,Ca/Cr,HOP/Cr;而绝经后骨质疏松妇女(PMOP)在表 2 所列的参数均与绝经前妇女有显著差异。

根据 WHO 最近提出骨质疏松的诊断标准^[9],骨密度仍是主要依据,即骨密度与骨矿含量低于年青人均值的 2.5SD。从表 2 可见,在鉴别绝经后(BMD 正常)和 PMOP 妇女除 BMD 外,BGP,NTX/Cr 亦有显著差异,有诊断意义。骨转换加速是 PMOP 主要特点。

根据我们的资料:61 岁以上老年人约有 57% 处于 VitD 缺乏状态^[1],这可能是我国骨质疏松发生的重要的基础。

基于骨代谢生化指标快速、灵敏和及时的特点,它在评价药物对骨转换的影响,对骨量的影响和对骨折危险性的影响均具有重要意义。

3.5 骨代谢生化指标与骨密度的关系

我们发现:血清 25OHD 与 BMD(L₂₋₄)呈明显正相关($r=0.267, n=105, P<0.01$),尿 NTX/Cr($r=-0.426, n=79, P<0.001$),HOP/Cr($r=-0.217, n=75, P<0.05$)及血清 BGP($r=-0.326, n=54, P<0.01$)与 BMD(L₂₋₄)呈明显负相关,而血清 PTH,CT,TRAP,ALP 及尿 Ca/Cr 与 BMD(L₂₋₄)无明显相关性。表明血清 25OHD,BGP 及尿 NTX/Cr,HOP/Cr 在预测骨量丢失和药物疗效评价上具有重要意义。

3.6 骨代谢生化指标的相互关系与激素调节

(1) 血清 E₂ 与 PTH 呈明显负相关($r=-0.263, n=42, P<0.05$),表明绝经前妇女 E₂ 水平高,PTH 分泌受抑制,骨吸收受抑制;绝经后 E₂ 缺乏(表 2),引起 PTH 对骨作用增强而骨吸收加强^[10,11]。

(2) 血清 25OHD 与 PTH 呈明显负相关($r=-0.257, n=42, P<0.05$),与 E₂,T,CT 及尿 Ca/Cr 无明显相关性。即随年龄增加血清 25OHD 水平降低^[1],老年人 VitD 缺乏状态,造成肠钙吸收减少,血钙降低而刺激 PTH 分泌增加和骨吸收增强。^[11]

(3) 血清 1,25(OH)₂D₃ 与血清尿素氮呈明显负相关($r=-0.520, P<0.01$),与内生肌酐清除率呈明显正相关($r=0.525, P<0.05$)^[12],血清 PTH 和血清尿酸呈明显正相关($r=$

表 2 绝经前、后与绝经后骨质疏松妇女骨代谢参数的比较

参数	绝经前妇女		绝经后妇女		绝经后骨质疏松妇女	
	例数	($\bar{x} \pm s$)	例数	($\bar{x} \pm s$)	例数	($\bar{x} \pm s$)
BMD(g/cm ²)	21	0.987 $\pm$ 0.108	14	0.956 $\pm$ 0.085	22	0.650 $\pm$ 0.087*** $\Delta\Delta\Delta$
血清 BGP(ng/ml)	73	4.5 $\pm$ 2.7	50	4.5 $\pm$ 2.7	17	6.2 $\pm$ 3.4*** Δ
血清 25OHD(ng/ml)	69	20.5 $\pm$ 6.5	46	15.7 $\pm$ 5.9***	23	13.1 $\pm$ 5.0***
血清 1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	21	35.1 $\pm$ 3.3	---	---	18	28.5 $\pm$ 3.8*
血清 ALP(IU/L)	69	39.2 $\pm$ 13.1	46	50.6 $\pm$ 10.4**	18	52.9 $\pm$ 20.5**
血清 TRAP(B-L 单位)	18	0.32 $\pm$ 0.16	10	0.66 $\pm$ 0.45***	27	0.48 $\pm$ 0.16**
血清 E ₂ (pg/ml)	200	25~309	---	0~31**	10	25.9 $\pm$ 9.9**
尿 NTX/cr(pmol/ μ mol)	87	30.9 $\pm$ 28.8	64	48.8 $\pm$ 52.8**	23	81.5 $\pm$ 47.7*** Δ
尿 HOP/cr(mg/g)	47	17.0 $\pm$ 7.2	31	31.4 $\pm$ 15.9***	18	29.8 $\pm$ 3.3***
尿 Ca/cr(mg/g)	36	117 $\pm$ 90	28	210 $\pm$ 140***	18	200 $\pm$ 40***

注:与绝经前妇女比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$,与绝经后妇女比较: $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta\Delta P<0.001$ 。

0.278, $P < 0.05$), 说明老年人及 OP 患者 1,25 (OH)₂D 减少及 PTH 升高与肾功能减退密切相关。

(4) 血清 PTH 与 BGP 呈明显正相关($r = 0.53, P < 0.01$), 与尿 NTX/Cr 和 HOP/Cr 无明显相关性。说明 PTH 虽然不直接调节骨吸收^[11], 但由于老年人肾功能减退, 对尿钙重吸收和 BGP 排泄能力减弱, 而造成骨吸收增强及血 BGP 升高。

参 考 文 献

- 薛延, 褚为靖, 李文菁等. 北京地区健康人血清 25 羟基维生素 D 水平. 中华预防医学杂志, 1991, 25: 177.
- 薛延, 胡明, 陈燕平等. 维生素 D 代谢产物与代谢性骨病. 北京医科大学学报, 1991, 23: 158.
- 薛延, 贾维维, 董洁英, 等. 尿中胶原吡啶交联与代谢性骨病的诊断和治疗. 见: 刘忠厚主编, 骨质疏松研究与防治. 北京: 化学工业出版社, 1994: 312.
- 贾维维, 褚为靖, 于志坚, 等. 尿钙与肌酐比值的正常参考值及其在代谢性骨病诊断上的临床意义. 见: 刘忠厚主编, 骨质疏松研究与防治. 北京: 化学工业出版社, 1994: 273.
- 褚为靖, 贾维维, 张海文, 等. 尿羟脯氨酸与肌酐比值测定及其对骨质疏松诊断的意义. 创伤骨科学报, 1993, 4: 275.
- 薛延, 褚为靖, 张海文, 等. 完整骨钙素的酶联免疫测定及其临床应用. 见: 刘忠厚主编, 骨质疏松研究与防治. 北京: 化学工业出版社, 1994: 266.
- 董洁英, 薛延, 郭春英, 等. 原发性骨质疏松症患者骨密度与骨代谢生化指标的变化. 创伤骨科学报, 1994, 1: 25.
- 郭云秀, 刘燕如, 薛延, 等. 孕中期妊娠妇女服用胆维丁乳的初步观察. 见: 刘忠厚主编, 骨质疏松研究与防治. 北京: 化学工业出版社, 1994: 208.
- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of Osteoporosis. J Bone Miner Res, 1994, 9: 1137.
- Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. Endocrine Rev, 1994, 15: 275.
- Prince RL, Dick I, Devine A, et al. The effect of menopause and age on calcitropic hormones: a cross-sectional study of 655 healthy women aged 35 to 90. J Bone Miner Res, 1995, 10: 835.
- 薛延, 祝想德, 杨守礼, 等. 血清维生素 D 代谢产物的水平与肾脏疾病的关系. 中华内分泌与代谢杂志, 1991, 7: 18.

(上接第 93 页)

- Orwoll ES, Oviatt SK, Meclung MR, et al. The rate of bone mineral loss in normal men and effects of calcium and cholecalciferol supplementation. Ann Intern Med, 1990, 112: 29.
- Heaney RP, Gallagher JC, Jonson CC, et al. Calcium nutrition and bone health in the elderly. Am J Clin Nutr, 1982, 36: 986.
- 徐志惠, 季冠芳, 苏学良, 等. 合成的血浆甲状旁腺素(1—34)放免测定法及临床应用. 中华内分泌代谢杂志, 1992, 8: 133.
- Murphy S, Khaw KT, Prentice A, et al. Relationship between parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin, and bone mineral density in elderly men. Age and Ageing, 1993, 22: 198.